UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 111

Recherches Expérimentales sur le pouvoir antiphlogistique de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique (I. N. H.)

(Travail du Laboratoire de Pathologie générale et expérimentale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Juillet 1954

PAR

Gérard BERTHARION

Élève à l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Certifié de Mathématiques Générales

Né à Alès (Gard), le 18 Mai 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*
PIECHAUD, Professeur ..... *Juges*
DUBARRY, Professeur ..... *Juges*
NEUZIL, Maître de Conférence Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère
—
1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 111

Recherches Expérimentales sur le pouvoir antiphlogistique de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique (I. N. H.)

(Travail du Laboratoire de Pathologie générale et expérimentale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Juillet 1954

PAR

Gérard BERTHARION

Élève à l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Certifié de Mathématiques Générales

Né à ALÈS (Gard), le 18 Mai 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*
PIECHAUD, Professeur ..... *Juges*
DUBARRY, Professeur ..... *Juges*
NEUZIL, Maître de Conférence Agrégé *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, PERRENS, CRUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIECHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Pathologie généraleet expérimentale.	SARIC.

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
id.	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

Chargé des fonctions de Maître de Conférences Agrégé : R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LÉVY.
id.	LAVIGNOLLE.
id.	MORETTI.
Chirurgie générale	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
id.	TINGAUD.
id.	DEPAULIS.
Obstétrique	CHASTRUSSE.

	MM.
Obstétrique	FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PÉRY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.
Obstétricie Sociale	MAHON
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE.
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Chimie analytique	BABIN.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Physiologie	BENELLI.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE

A MON PÈRE

En reconnaissance de l'infinie tendresse qu'ils m'ont toujours témoignée.

A MA FEMME

Avec tout mon amour.

A MON FILS

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA BELLE-SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A MES AMIS DU LABORATOIRE
DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

Au Docteur Roger TESSIER

Médecin-Phtisiologue des Hôpitaux

Qui nous a inspiré ce travail.

Bien faible témoignage de notre profonde gratitude pour la confiance qu'il nous a toujours accordée.

Au Docteur Jean RIVIÈRE

Assistant des Hôpitaux
Assistant au Laboratoire de Pathologie générale et expérimentale

Qui fut notre initiateur en matière d'expérimentation et qui nous a souvent aidé et conseillé dans la réalisation de ce travail. Nous lui apportons, ici, le témoignage de notre reconnaissance.

Au Docteur Philippe MARTRE

Qu'il trouve ici l'expression de notre sympathie.

A Monsieur le Médecin Général de 1re Classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-45

A NOS PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Docteur NEUZIL

Maître de Conférences agrégé de Biochimie Médicale
Docteur ès Sciences

Monsieur le Professeur J.-J. DUBARRY

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
Membre titulaire de la Société de Gastro-Entérologie
Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur F. PIÉCHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique
Croix de guerre
Médaille des Epidémies
Officier de l'Instruction Publique
Fellow in the American College of the Chest Physicians

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de s'occuper de notre travail et de présider cette thèse.

Qu'il en soit ici respectueusement remercié.

INTRODUCTION

En 1936, KENDALL séparait des stéroïdes du cortex surrénal le « composé E » qui, un an après, recevait une formule chimique bien définie : le 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone — la Cortisone — appartenant à l'un des trois groupes d'hormones sécrétées par la corticosurrénale, celui des 11-oxystéroïdes ou glycocorticoïdes.

Puis, à la suite de la découverte de l'action thérapeutique de la Cortisone dans la polyarthrite chronique évolutive par HENCH, KENDALL, SLOCUM, en particulier, on s'aperçut que cette hormone possédait, entre autres, la propriété d'agir sur le tissu collagène en bloquant la réaction inflammatoire provoquée par des causes diverses, endogènes ou exogènes : toxiques, hormonales, infectieuses...

Par ailleurs, cette propriété anti-inflammatoire de la Cortisone a permis à de nombreux expérimentateurs d'étudier l'action inhibitrice d'autres corps chimiques vis-à-vis du processus de l'inflammation. Ils sont ainsi arrivés à montrer qu'un certain nombre de composés possédaient, outre leurs propriétés spécifiques, une action à peu près équivalente à l'action antiphlogistique de la Cortisone.

Ce pouvoir anti-inflammatoire, analogue à celui des glycocorticoïdes, qui se retrouve dans certains composés chimiques est connu sous le nom de pouvoir « Cortisone-like ».

Mais ces différents composés qui possèdent la propriété d'inhiber plus ou moins totalement le processus inflammatoire, peuvent agir, physiologiquement, de deux façons bien distinctes aboutissant au même résultat final : soit en stimulant

le cortex surrénal, ce qui a pour conséquence une augmentation dans la sécrétion des glycocorticoïdes — c'est le « pouvoir A.C.T.H.-like » —, soit par un mécanisme direct sur le processus de l'inflammation, — c'est le « pouvoir Cortison-like », proprement dit.

En 1951, Delaunay (25), dans la *Semaine des Hôpitaux de Paris*, a donné une classification des substances anti-inflammatoires. D'après cet auteur, ces composés se divisent en huit groupes différents :

1. Les Sérums Cytotoxiques.
2. Le Bromobenzène.
3. Les Anticoagulants.
4. Les Moutardes à l'Azote.
5. La Colchicine.
6. Les Antihistaminiques.
7. Les Salicylates.
8. Les Hormones : A.C.T.H. et Cortisone.

Depuis cette date, d'autres corps se sont vu attribuer cette propriété « Cortisone-like ». Citons, en particulier :

- l'Acide Ascorbique (13, 21, 29) ;
- les Acides Biliaires (54) ;
- le Bromhydrate de Scopolamine lévogyre (27) ;
- la Butazolidine (phénylbutazone) (14) ;
- le Cortalgone (1-ascorbo-α-phénylquinoléine-γ-carboxylate de strontium) (14) ;
- le M.S.C.A. (monosemicarbazone d'adrénochrome) (3) ;
- l'Artisone (21-acétoxy-prégnénolone) (19) ;
- les Œstrogènes (20).

En outre, les recherches que Domenjoz (28), en Suisse, Ghione et Bolognesi (32), en Italie, firent sur l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique (I.N.H.), dans ce sens, prouvèrent que ce corps possède, lui aussi, une action antiphlogistique.

Résumons les expérimentations qui les amenèrent à cette conclusion.

Domenjoz et ses collaborateurs (28) utilisèrent pour leurs expériences des rats mâles albinos, d'un poids variant de 150 à 210 grammes, qui avaient été soumis aux mêmes conditions d'existence pendant trois semaines au moins. L'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique était injectée par voie sous-cutanée, en une dose unique de 50 milligrammes, par kilog de poids, 30 minutes avant l'injection de l'agent inflammatoire, en l'occurence une injection sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne, de 1/10^{e} de centimètre cube de formol à 3 %.

A la suite de ces expériences, Domenjoz conclut en ces termes : « L'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique, à la dose » de 50 milligrammes par kilog de poids, a un effet inhibiteur » net sur l'inflammation à la formaline. »

Ghione et Bolognesi (32) provoquèrent chez le rat albinos d'un poids de 150 grammes, un œdème par l'injection intrapéritonéale d'albumine d'œuf, à la dose de 1 centimètre cube pour 100 grammes de poids corporel ; trente minutes avant, ils avaient pratiqué une injection intramusculaire d'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique à la dose de 4 milligrammes par kilog de poids corporel. Ils constatèrent, eux aussi, une action inhibitrice de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique sur l'œdème même.

Il nous a paru intéressant de reprendre ces recherches, de les compléter même, pour vérifier cette propriété anti-inflammatoire attribuée à l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique.

RECHERCHES PERSONNELLES

Voici les protocoles de nos expérimentations.

I. — Expériences sur des animaux entiers.

Notre étude porta sur des rats mâles albinos adultes, d'un poids variant de 150 à 250 grammes, maintenus au régime standard de laboratoire (nourriture fournie par C.I.A.D.A.).

Nous avons, d'une part, provoqué à nos animaux, à l'aide du formol, une inflammation périarticulaire, puis étudié l'action de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique et de la Cortisone sur le développement de l'inflammation ainsi créée, d'autre part, examiné leurs glandes surrénales.

A cet effet, les rats furent séparés en quatre lots de 18 animaux de même poids.

1. — *Le premier lot de rats servit de témoins. Les animaux de ce groupe n'ont reçu aucune injection de formol et ne furent sacrifiés qu'en fin d'expérience. Ce, après quoi, nous avons prélevé leurs glandes surrénales qui, une fois disséquées et fixées dans le formol, furent pesées.*

Des différents chiffres obtenus, nous déduisons que le poids moyen d'une surrénale témoin est de : 14,7 milligrammes.

Nous avons effectué ensuite des coupes microscopiques par congélation, et colorées au Soudan III. (Voir figure 1).

Les mesures au microscope à oculaire micrométrique (objectif : 10 ; oculaire : 7) donnent les résultats suivants :

Epaisseur de la corticale.....	5,275
Epaisseur de la couche de lipides.....	5,020

(L'unité de mesure correspondant à une mesure de l'échelle micrométrique.)

2. — *A chacun des rats du deuxième lot, nous avons injecté, sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne de la patte postérieure gauche,* 1/10^{e} *de centimètre cube de farmaldéhyde à* 3 %. *(Cette injection devant être faite avec précision, pour ne pas perdre une goutte du produit.)*

Immédiatement après l'injection, l'animal pousse des cris, tient relevée la patte qui a reçu le formol, lèche la région endolorie, ne marche que sur trois pattes, ou même refuse de marcher, en se réfugiant dans un coin de la cage.

Cette façon de faire est celle qu'a utilisée Domenjoz (28).

Ensuite, l'articulation tibio-tarsienne de la patte injectée s'hyperhémie ; au toucher, elle est chaude, turgescente. Puis se forme un œdème diffus de toute la patte, en même temps qu'une lésion de nécrose due au produit irritant qu'est le formol.

Tels sont les phénomènes locaux ainsi créés et que Selye désigne sous le nom « d'arthrite expérimentale au formol » (51-52).

Après avoir sacrifié les animaux par asphyxie au gaz d'éclairage, deux heures après l'injection de l'agent inflammatoire, nous avons prélevé leurs glandes surrénales. Celles-ci furent disséquées et placées dans le liquide fixateur (formol). Des examens — macroscopique et microscopique — furent pratiqués sur les surrénales ainsi fixées.

— Examen macroscopique : les glandes surrénales des rats, ayant ainsi reçu une injection locale de formol, sont fortement hypertrophiées.

Des différentes pesées effectuées, il ressort que le poids moyen est de : 20,1 milligrammes par surrénale.

— Examen microscopique, sur des coupes obtenues par congélation et colorées au Soudan III : nous observons une corticale fortement hyperplasiée, avec une déplétion lipidique importante ; en particulier dans les zones fasciculée et réticulée. Par contre, la zone glomérulée paraît ici plus chargée de lipides que dans les surrénales témoins : la zone fasciculée semblant tassée contre cette zone glomérulée (Voir figure 2).

Nous avons ensuite procédé à des mesures au microscope à oculaire micrométrique des différentes parties de la glande surrénale.

Voici nos résultats, en précisant qu'il s'agit de moyennes :

	Rats témoins	*Rats ayant reçu l'injection de formol*
Epaisseur de la corticale	5,275	7,315
Epaisseur de la couche de lipides	5,020	3,813

3. — *Aux rats du troisième lot, nous avons fait, une demi-heure avant l'injection de l'agent inflammatoire, c'est-à-dire* 1/10e *de centimètre cube de formol à* 3 %, *sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne gauche, une injection sous-cutanée d'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique* (1), *à la dose de* 50 *milligrammes par kilog de poids.*

Dans chaque cas, l'injection d'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique faite une demi-heure avant l'injection irritante, si elle n'arrive pas à en inhiber totalement les effets, les réduit notablement. Constatation particulièrement nette deux heures après l'injection de l'agent inflammatoire.

(1) Comme Hydrazide de l'Acide Isonicotinique, nous avons utilisé le RIMIFON que les Laboratoires ROCHE ont aimablement mis à notre disposition.

Deux heures après l'injection de formol — les animaux étant sacrifiés par asphyxie au gaz d'éclairage — leurs glandes surrénales furent prélevées. Nous les avons, comme dans les cas précédents, disséquées et fixées dans le formol, puis examinées macroscopiquement et microscopiquement.

— Examen macroscopique : les glandes surrénales ne sont pas hypertrophiées. Les différentes pesées effectuées nous donnent un poids moyen de : 16 milligrammes par surrénale.

— Examen microscopique : nous avons, également, effectué des coupes par congélation et colorées au Soudan III. Au microscope, on peut observer une corticale très légèrement hyperplasiée, avec une très faible déplétion lipidique dans la zone réticulée (Voir figure 3).

Des mesures au microscope à oculaire micrométrique furent ensuite effectuées sur des préparations.

Voici les chiffres obtenus :

	Rats témoins	*Rats ayant reçu de l'I.N.H. préventivement à l'injection de formol*
Epaisseur de la corticale	5,275	5,900
Epaisseur de la couche de lipides ...	5,020	4,633

4. — *A chacun des animaux du quatrième lot, nous avons injecté, à trois heures d'intervalle, par voie sous-cutanée, deux fois 20 milligrammes par kilog de poids de Cortisone, la deuxième injection étant faite en même temps que celle de l'agent inflammatoire, le formol à 3 %, à la dose de 1/10e de centimètre cube, sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne gauche.*

La Cortisone a un effet inhibiteur immédiat sur « l'arthrite au formol », mais ne l'empêche pas d'apparaître, tout au plus elle provoque une nette diminution dans l'intensité de l'inflammation périarticulaire.

Puis, les animaux ayant été sacrifiés par asphyxie au gaz d'éclairage, deux heures après l'injection irritante, nous avons,

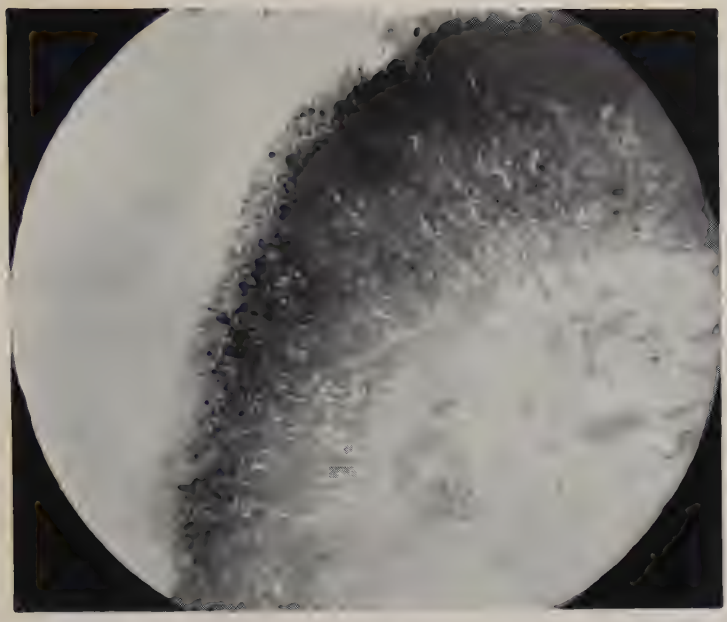


Fig. 1. — Image histologique de la surrénale d'un rat normal.

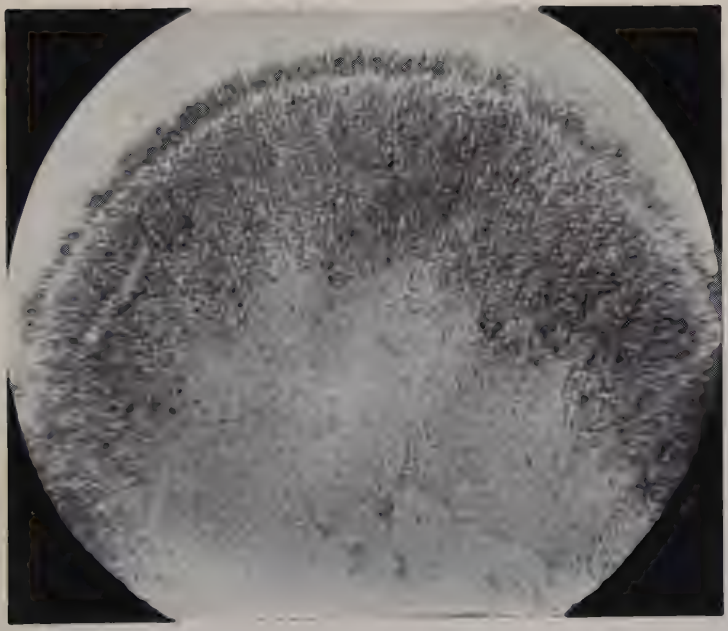


Fig. 2. — Image histologique de la surrénale d'un rat ayant reçu une injection locale de 1/10e de cc. de formol à 3 %.

comme ci-dessus, prélevé les glandes surrénales qui furent disséquées et fixées dans le formol.

L'examen macroscopique révèle que dans ce cas — injection préventive de Cortisone — les glandes surrénales ne sont pas hypertrophiées. Nous trouvons d'ailleurs un poids moyen de : 14,2 milligrammes par surrénale.

L'examen microscopique sur des coupes préparées par congélation et colorées au Soudan III, ne montre ni hyperplasie, ni déplétion lipidique dans le cortex surrénal (Voir figure 4).

Les mesures effectuées au microscope à oculaire micrométrique sur ces préparations donnent les chiffres suivants :

	Rats témoins	*Rats ayant reçu de la Cortisone préventivement à l'injection de formol*
Epaisseur de la corticale	5,275	5,660
Epaisseur de la couche de lipides ...	5,020	4,710

En conclusions de ces expériences, nous pouvons dire que :

1°. *L'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique (I.N.H.), injectée une demi-heure avant le formol, à la dose de 50 milligrammes par kilog de poids, possède un effet inhibiteur net sur l'inflammation péri-articulaire provoquée par cet agent irritant.*

2°. *Ce pouvoir antiinflammatoire rejoint dans une certaine mesure celui observé avec le traitement préventif par la Cortisone — à la dose de 40 milligrammes par kilog de poids — avec, toutefois, une différence qui réside dans la question de temps. Nous avons vu que la Cortisone a un effet immédiat sur l'inflammation, alors que l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique semble agir plus tardivement. En effet, une heure après l'injection de l'agent inflammatoire, la patte du rat qui a reçu préventivement l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique, est plus hyperhémiée que celle de l'animal qui a reçu de la Cortisone préventive ; mais, deux heures après l'injection de formol, l'inflammation est d'une intensité égale dans les deux cas.*

Nous pouvons résumer nos résultats dans le tableau suivant :

	Rats témoins	*Rats ayant reçu une injection locale de 1/10e de cc. de formol à 3 %*	*Rats ayant reçu 50 mg. par kilog. d'I.N.H. préventivement à l'agent inflammatoire*	*Rats ayant reçu 40 mg. par kilog. de Cortisone préventivement à l'agent inflammatoire*
Poids moyen d'une surrénale (en milligrammes)	11,7	20,1	16	14,2
Epaisseur de la corticale (l'unité de mesure correspondant à une mesure de l'échelle micrométrique)	5,275	7,315	5,900	5,660
Epaisseur de la couche de lipides (l'unité de mesure correspondant à une mesure de l'échelle micrométrique)	5,020	3,813	4,633	4,700
Intensité des phénomènes locaux	0	+ +	±	±

RATS ENTIERS

II. — Expériences sur des animaux surrénalectomisés.

Les résultats obtenus lors de nos expériences précédentes nous ont amenés, tout naturellement, à les reprendre avec des rats surrénalectomisés.

Pour surrénalectomiser les animaux, nous avons employé la méthode décrite par Farris (E.-J.) et Griffith (J.-Q.) dans leur ouvrage : *The rat in laboratory investigation* (31).

Les animaux sont placés sur le ventre : après les avoir anesthésiés à l'éther, nous pratiquons une incision longitudinale médiane, d'environ 2,5 centimètres, à la hauteur de la douzième côte que nous repérons facilement sous la peau. Celle-ci est alors réclinée, soit à droite, soit à gauche ; puis on incise longitudinalement le long du bord de la masse musculaire

lombaire, jusqu'au sommet de l'angle formé par cette masse musculaire avec la douzième côte. La glande surrénale se projette à peu près dans cet angle. Après l'avoir localisée au pôle supérieur du rein — découverte parfois difficile, à cause de la graisse péritonéale assez abondante — le pédicule est saisi par une pince à hémostase. On coupe au-dessus de la pince que nous laissons une minute ou deux en place pour permettre à l'hémostase de se faire, et on ôte la glande et sa capsule.

L'ablation de la seconde surrénale est ensuite effectuée de la même manière.

Pendant toute l'opération, il faut penser à, d'une part, éviter des traumatismes inutiles ou des hémorragies trop abondantes, d'autre part, enlever complètement la capsule de la glande car, un seul petit fragment de capsule laissé en place suffit à assurer la régénération de la glande.

Une fois l'animal réveillé, celui-ci est placé dans une cage sèche et propre, à une température ambiante de 25° centigrades environ. Comme nourriture, nous lui laissons l'alimentation standard du laboratoire, mais comme boisson, nous lui donnons de l'eau contenant du Chlorure de Sodium à la dose de 10 grammes par litre d'eau, en ayant soin de renouveler cette dernière chaque jour, car le test indiquant la réussite de l'opération est celui de la soif, c'est-à-dire que l'animal surrénalectomisé présente une nette polydypsie. (Signalons d'ailleurs, qu'à part ce trouble du métabolisme hydrominéral, les troubles consécutifs à la surrénalectomie totale sont peu apparents.)

D'autre part, pour les expérimentations que nous allons décrire, nous n'avons employé que des rats surrénalectomisés 48 heures auparavant seulement ; ceci, pour éviter l'influence des surrénales accessoires qui se développent progressivement, passé ce délai, et continuent à s'accroître durant les premières semaines qui suivent l'ablation complète des surrénales.

Nous avons donc repris nos expérimentations sur des rats mâles albinos adultes surrénalectomisés, suivant le même processus que précédemment.

Nous avons provoqué aux animaux surrénalectomisés une « arthrite au formol », puis étudié l'action de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique (I.N.H.), de la Cortisone et de l'Acétate de Désoxycorticostérone (DOCA), sur l'inflammation créée dans ces conditions.

Pour cela, les rats surrénalectomisés furent séparés en sept lots de 18 animaux de même poids.

1. — *Le premier lots de rats servit de témoins.*

2. — *Aux animaux du deuxième lot, nous avons fait sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne de la patte postérieure gauche une injection de* 1/10e *de centimètre cube de formaldéhyde à* 3 %.

A la suite de quoi, nous constatons que « l'arthrite au formol » ainsi créée se développe aussi rapidement chez les animaux surrénalectomisés que chez les rats normaux, mais avec une intensité moindre, c'est-à-dire que l'hyperhémie existe, mais l'œdème périarticulaire est moins important que celui obtenu lors de nos expériences sur les animaux entiers.

3. — *Les animaux du troisième lot ont reçu chacun une injection sous-cutanée d'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique à la dose de 50 milligrammes par kilog de poids ; puis, une demi-heure après, nous leur avons injecté l'agent inflammatoire de la même manière et à la même dose que ci-dessus.*

Dans ce cas, l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique inhibe presque totalement le développement de l'inflammation et de l'œdème périarticulaires.

4. — *Chaque rat du quatrième lot a reçu deux injections de Cortisone de 20 milligrammes par kilog de poids, la deuxième injection étant effectuée en même temps que celle de l'agent irritant, une injection de* 1/10e *de centimètre cube de formol à* 3 %, *sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne de la patte postérieure gauche.*

« L'arthrite au formol » est alors inhibée dans son développement, dès le début de l'injection de formol ; seule persiste une lésion de nécrose.

5. — *A chaque animal du cinquième lot, nous avons injecté, par voie sous-cutanée,* 1 *milligramme d'Acétate de Désoxy-corticostérone* (DOCA) *environ quatre heures avant l'injection de l'agent inflammatoire :* 1/10e *de centimètre cube de formol-déhyde à* 3 % *sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne de la patte postérieure gauche.*

L'inflammation périarticulaire ainsi créée par l'injection de formol est d'une intensité nettement supérieure à celle provoquée par le même procédé, soit chez les animaux témoins, soit chez les animaux normaux — c'est-à-dire ayant leurs surrénales — qui n'ont pas reçu d'injection de DOCA.

6. — *Les rats du sixième lot furent traités de la façon suivante : après avoir reçu* 1 *milligramme de DOCA par voie sous-cutanée, nous leur avons administré quatre heures après, une injection sous-cutanée d'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique, à la dose de* 50 *milligrammes par kilog de poids. Une demi-heure après, l'injection de formol, comme précédemment, fut pratiquée.*

Nous constatons que l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique inhibe partiellement le développement de l'œdème périarticulaire créé dans ces conditions par le formol.

7. — *Les animaux du septième lot furent traités comme ci-dessus, mais en remplaçant l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique par la Cortisone. Nous avons fait deux injections de Cortisone de* 20 *milligrammes par kilog, à* 180 *minutes d'intervalle, la dernière injection étant effectuée en même temps que celle de l'agent irritant, dans les conditions décrites plus haut.*

La Cortisone a une action inhibitrice nette sur l'inflammation créée dans ce cas par le formol.

En conclusion de ces expériences sur les animaux surrénalectomisés, nous pouvons dire que :

1° *La surrénalectomie n'empêche pas l' « arthrite au formol ».*

2° *Cette « arthrite au formol » est moins importante que celle provoquée par le même procédé à des rats normaux.*

3° *L'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique injectée préventivement à la dose de 50 milligrammes par kilog possède un pouvoir antiphlogistique net sur l'œdème périarticulaire provoqué par une injection locale de formol.*

4° *L'Acétate de Désoxycorticostérone (DOCA) provoque une augmentation de l'intensité de l'inflammation.*

5° *L'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique, injectée préventivement à la dose de 50 milligrammes par kilog, possède également un pouvoir anti-inflammatoire sur l' « arthrite au formol » créée chez les animaux traités à la DOCA.*

6° *Dans chaque expériences avec l'I.N.H. — à la dose de 50 milligrammes par kilog — nous constatons un résultat qui semble rejoindre celui obtenu avec le traitement préventif par la Cortisone — à la dose de 40 milligrammes par kilog.*

Ces résultats peuvent se résumer dans le tableau ci-dessous :

	Rats témoins	*Rats ayant reçu une injection de formol*	*Rats ayant reçu I.N.H. formol*	*Rats ayant reçu Cortisone formol*	*Rats ayant reçu DOCA formol*	*Rats ayant reçu DOCA I.N.H. formol*	*Rats ayant reçu DOCA Cortisone formol*
Intensité des phénomènes locaux	0	+	—	—	+	±	±

RATS SURRÉNALECTOMISÉS

	Rats témoins	*Rats ayant reçu une injection de formol*	*Rats ayant reçu : I.N.H. formol*	*Rats ayant reçu : Cortisone formol*
Intensité des phénomènes locaux	0	++	±	±

RATS NORMAUX

En résumé, nous avons voulu dans nos expériences précédentes montrer le pouvoir antiphlogistique de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique. Ces expériences, qui portèrent soit sur des rats normaux, soit sur des rats surrénalectomisés, ont chaque fois montré que l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique avait deux influences : une macroscopique, c'est-à-dire agissant sur l'inflammation créée expérimentalement en provoquant une diminution de cette dernière ; une histologique, c'est-à-dire que la glande surrénale de l'animal auquel nous avions provoqué une « arthrite au formol » subissait des modifications prouvant sa tenance à revenir à l'état de repos.

En effet, chaque fois que nous avons injecté l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique une demi-heure avant l'injection de formaldéhyde, l'inflammation provoquée dans ces conditions était nettement moins importante que chez les animaux n'ayant reçu que l'injection de l'agent irritant.

D'un autre côté, la surrénalectomie, non seulement n'a pas empêché l' « arthrite au formol » de se produire, mais a permis à l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique d'avoir sur cette « arthrite » une action encore plus nette que chez les rats normaux.

Ensuite, l'Acétate de Désoxycortisostérone (DOCA) que nous avons injecté à nos animaux surrénalectomisés, s'il provoquait une augmentation de l'œdème périarticulaire, n'a pas empêché l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique d'exercer un pouvoir inhibiteur sur le processus inflammatoire.

En conclusion, nous pouvons dire que l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique injectée préventivement à la dose de 50 milligrammes par kilog de poids a un effet inhibiteur net sur l'inflammation provoquée, à des rats mâles albinos, adultes, normaux, ou ayant subi préalablement l'ablation totale des surrénales, par une injection sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne de 1/10^{e} de centimètre cube de formol à 3 %.

D'autre part, les glandes surrénales qui, chez les rats n'ayant reçu que l'injection de formol, montraient, histologiquement,

une phase d'hyperactivité, et macroscopiquement, une hypertrophie avec augmentation de poids, revenaient à leur état de repos chaque fois que nous faisions de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique préventivement.

En effet, nous avons vu que le poids de la surrénale des rats témoins était de 14,7 milligrammes ; l'injection de formol faisait monter ce poids à 20,1 milligrammes, l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique — injectée préventivement — le faisait revenir à 16 milligrammes. Histologiquement, la déplétion lipidique observée dans les zones fasciculée et réticulée du cortex surrénal des animaux à qui l'on avait provoqué une « arthrite au formol » était bien moins importante chaque fois que l'on injectait de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique préventivement.

Enfin, des expériences parallèles ont été effectuées avec la Cortisone, à la dose de 10 milligrammes par kilog de poids, en deux injections de 20 milligrammes, sur les animaux normaux ou surrénalectomisés, auxquels nous provoquions une « arthrite au formol » dans les mêmes conditions que précédemment.

Nous avons constaté que la Cortisone, sur l' « arthrite » expérimentale créée dans ces conditions, avait une action anti-inflammatoire équivalente à celle observée avec l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique.

Ce parallélisme s'observait également lorsque nous faisions préventivement de la DOCA aux animaux surrénalectomisés.

Les glandes surrénales des rats normaux ainsi traités par la Cortisone ne montraient ni hypertrophie, ni augmentation de poids — puisque nous avons trouvé comme chiffre 14,2 milligrammes — ni, histologiquement, déplétion lipidique dans les zones fasciculée et réticulée du cortex.

DISCUSSION

Pour étudier l'action antiphlogistique de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique (I.N.H.), nous avons créé à nos animaux de laboratoire une « arthrite expérimentale au formol » que SELYE a particulièrement décrite dans l'étude du Syndrome Général d'Adaptation.

En effet, SELYE (51) considère le formaldéhyde comme agent « stressant » agissant de deux façons : une action locale sur les tissus au point d'injection, par son pouvoir de précipitation des protéines, une action générale, en créant dans l'organisme des réactions non spécifiques dont la somme forme le Syndrome Général d'Adaptation.

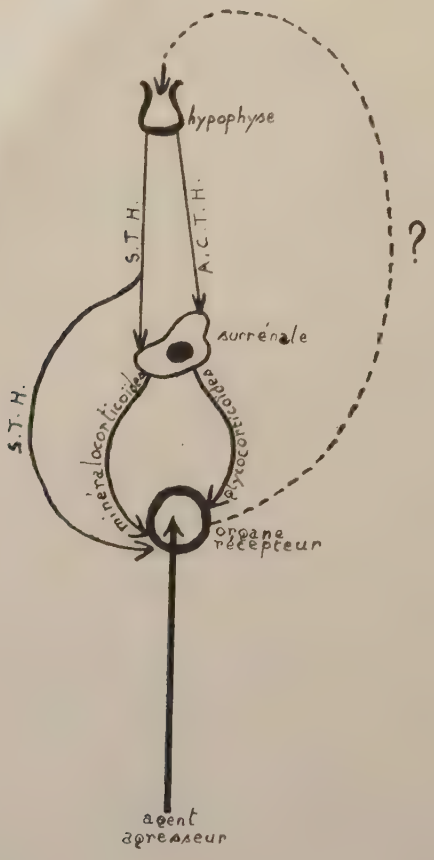
On sait, maintenant, que SELYE décompose le mécanisme du Syndrome Général d'Adaptation en trois phases : la phase d'alarme, la phase de résistance, la phase d'épuisement.

La première phase, qui est la phase d'alarme ou de dommage aigu, se divise, elle-même, en deux stades : un stade de choc qui est caractérisé par un certain nombre de symptômes, tels que tachycardie, hypothermie, acidose... ; puis un stade de contre-choc, caractérisé, d'une part, par l'augmentation de volume du cortex surrénal, avec déplétion lipidique dans ce dernier, d'autre part, par une élévation dans le taux d'excrétion des 17-cétostéroïdes et des corticoïdes.

Puis vient la phase de résistance, quand l'agression persiste, où les modifications anatomiques et humorales se corrigent, les surrénales revenant à leur état normal.

Enfin, le stade d'épuisement apparaît avec des modifications semblables à celles observées dans la phase d'alarme, mais modifications qui entraînent alors la mort.

Restait, pour Selye, à démontrer le mécanisme de cette réaction de défense.



(d'après H. Selye)

C'est à la suite de ses expérimentations sur des animaux hypophysectomisés et surrénalectomisés (51) qu'il a compris le rôle essentiel joué par deux glandes endocrines, l'hypophyse et la surrénale, cette dernière représentant le substrat capital, semble-t-il, de l'adaptation aux « stesses ».

En effet, les agents agresseurs alertent l'hypophyse antérieure, lui font sécréter l'hormone adréno-cortico-trophique (A.C.T.H.) et l'hormone somatique (S.T.H.).

L'A.C.T.H. stimule la sécrétion, par le cortex surrénal, des composés glycocorticoïdes, dont les effets sont inhibiteurs ; la S.T.H., au contraire, provoquerait la sécrétion des minéralocorticoïdes et augmenterait les réactions défensives.

Le résultat de ces sécrétions dépend de l'équilibre entre, d'une part, A.C.T.H. et glycocorticoïdes et, d'autre part, S.T.H. et minéralocorticoïdes. Lorsque cet équilibre est rompu, le choc de l'agression ne peut être surmonté et les maladies de l'adaptation se produiraient.

Dans nos expériences, lorsque nous avons provoqué aux animaux une « arthrite expérimentale au formol », les mêmes résultats ont été observés.

D'abord, l'action locale du formaldéhyde sur les tissus, c'est-à-dire l'inflammation périarticulaire avec œdème important de la patte injectée, phénomènes auxquels s'ajoute une lésion de nécrose ; puis, une action générale dont l'examen microscopique des glandes surrénales hypertrophiées a révélé la présence : hyperplasie du cortex, déplétion lipidique dans les zones fasciculée et réticulée, cela deux heures après l'injection de l'agent agresseur (le formol). Phénomènes que Selye a décrit comme étant caractéristiques de la phase de contre-choc du Syndrome Général d'Adaptation.

En conclusion, il ressort de nos expérimentations que celles-ci confirment, d'une part, les travaux de Selye sur l' « arthrite au formol », d'autre part, le pouvoir antiphlogistique de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique qui exerce une action inhibitrice nette sur le développement de l'inflammation créée chez le rat blanc par une injection locale de formaldéhyde.

Reste maintenant à donner une explication de nos différentes constatations et notamment à voir si on peut trouver celles-ci dans les mécanismes généraux, pituitaire ou surrénalien, mis en évidence par Selye dans ses expériences.

Or, nous avons vu que les substances anti-inflammatoires se divisent en deux catégories : les composés « A.C.T.H.-like », les composés « Cortisone-like ». Les premiers agissant comme l'hormone adréno-cortico-trophique, c'est-à-dire qu'ils stimulent le cortex surrénal, d'où hypersécrétion par celui-ci des composés glycocorticoïdes, type Cortisone, cette Cortisone agissant à son tour sur le processus inflammatoire (rappelons que la sécrétion des minéralocorticoïdes serait sous la dépendance de l'hormone somatique). Les seconds, agissant directement, comme la Cortisone, sur le processus de l'inflammation, c'est-à-dire qu'ils modifient la perméabilité des petits vaisseaux, dans le sens d'une diminution, action à laquelle s'ajoute probablement un pouvoir anti-hyaluronidasique ainsi qu'une action directe sur les cellules par un pouvoir anti-mitotique.

Dans ces conditions, comment peut-on envisager le mode d'action de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique?

Trois hypothèses à envisager : l'action de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique pouvant être considérée comme celle, soit d'un « agent stressant », soit d'un agent « A.C.T.H.-like », soit d'un « agent Cortisone-like ».

Dans les deux premiers cas, si l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique avait une action équivalente à celle d'un agent agresseur ou de l'hormone adréno-cortico-trophique, nous devrions observer à l'examen microscopique des glandes surrénales des modifications dans le sens de la stimulation, c'est-à-dire que ces surrénales seraient hypertrophiées, qu'il y aurait hyperplasie du cortex, déplétion lipidique dans les zones fasciculée et réticulée.

Or ceci n'a jamais été constaté dans nos recherches. Au contraire, les glandes surrénales des animaux auxquels nous provoquions une inflammation locale au formol revenaient à leur état de repos, chaque fois que nous injections préventivement de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique.

D'ailleurs, nous avons complété ces résultats en vérifiant l'action de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique sur les glandes

surrénales d'animaux qui ne recevaient aucune injection d'agent inflammatoire, c'est-à-dire que les rats utilisés recevaient uniquement l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique à la dose de 50 milligrammes par kilog de poids. Dans ce dernier cas, les surrénales n'étaient pas hypertrophiées ; elles furent disséquées et pesées, ce qui a donné 15,6 milligrammes par surrénale. Nous avons effectué des coupes par congélation et colorées au Soudan III ; nous n'avons pas constaté d'hyperplasie du cortex, ni de déplétion lipidique dans les zones fasciculée et réticulée (Voir figure 6). Les mesures au microscope à oculaire micrométrique effectuées sur ces coupes ont donné les chiffres suivants :

	Rats témoins	*Rats ayant reçu une injection d'I.N.H.*
Epaisseur de la corticale	5,275	4,666
Epaisseur de la couche de lipides	5,020	4,206
Poids moyen d'une surrénale (en mg.) ..	14,7	15,6

(Voir tableau, page 20.)

Nous pouvons déduire de ces différents résultats que l'injection d'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique ne met pas la glande surrénale en hyperactivité, donc n'est pas « A.C.T.H.-like » ni « agent stressant ».

Nous sommes là en contradiction avec certains auteurs, tels que Delay (26) ou Besta (6), qui constatèrent chez certains malades traités avec de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique une élévation du taux des 17-cétostéroïdes dans les urines, ce qui tendrait à considérer l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique comme agent agresseur ou corps « A.C.T.H.-like ». Ces auteurs n'ont d'ailleurs pas poussé plus loin leurs recherches, dans ce but.

Faut-il alors en conclure que l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique agit sur le processus inflammatoire comme substance « Cortisone-like »?

Deux arguments : d'une part, celui que nous venons de développer et qui constitue, en quelque sorte, un argument négatif ; d'autre part, un argument positif qui réside dans le fait que l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique possède une action anti-inflammatoire nette sur les animaux surrénalectomisés.

Devant ces deux faits, il semble que nous soyons autorisés à envisager l'action « Cortisone-like » de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique, en temps qu'agent s'opposant au développement de l' « arthrite au formol ».

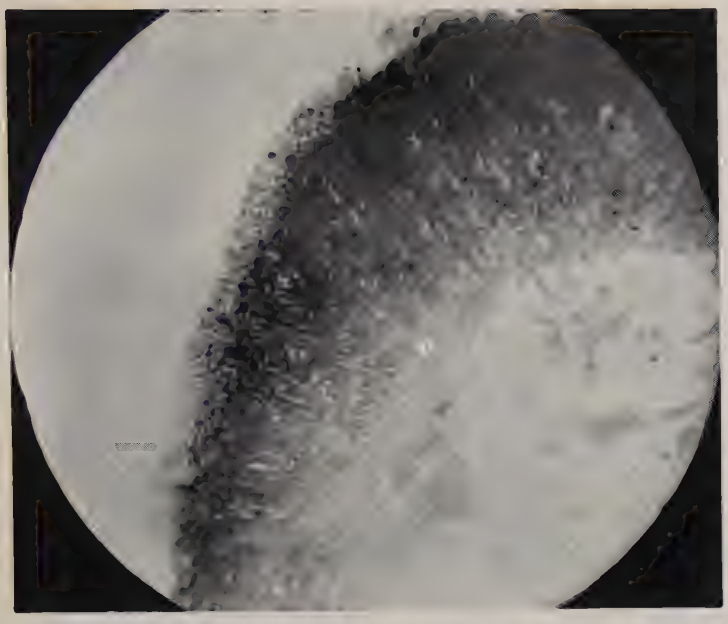


Fig. 5. — Image histologique de la surrénale d'un rat normal.

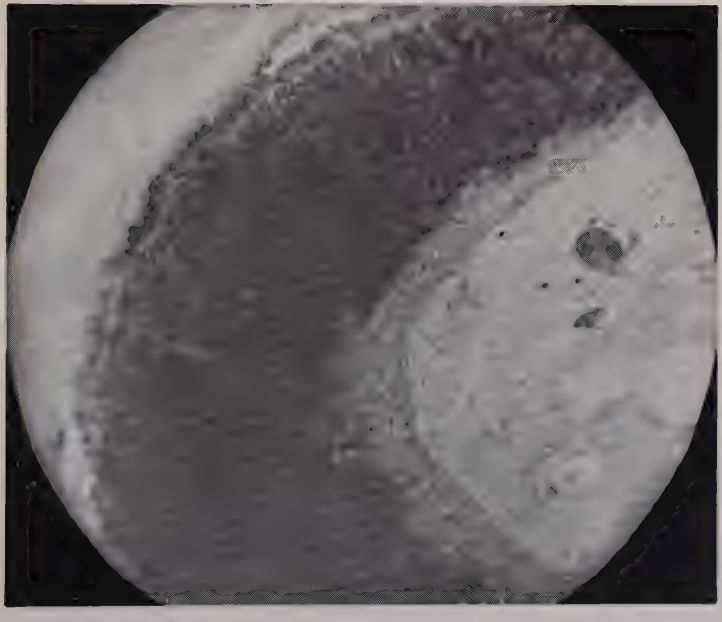


Fig. 6. — Image histologique de la surrénale d'un rat ayant reçu une injection d'I.H.S., à la dose de 50 milligrammes par kilog de poids.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Qu'il nous soit alors permis de reconsidérer l'action de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique dans le traitement de la tuberculose.

Car, ne doit-on pas voir dans la propriété anti-inflammatoire de cette médication une des raisons du succès obtenu par elle dans le traitement de la tuberculose?

En effet, nous connaissons actuellement l'importance des réactions inflammatoires sur l'évolution ou le pronostic de l'infection tuberculeuse ; certains auteurs, comme DELARUE (23) ayant même préconisé d'intégrer la tuberculose dans le cadre général de l'inflammation.

D'ailleurs, l'anatomie pathologique permet, lors de l'installation de la lésion tuberculeuse, de constater des aspects qui sont ceux d'un processus inflammatoire : outre une vasodilatation des petits vaisseaux alvéolaires, on peut observer une certaine turgescence des cellules ; ce processus étant alors suivi d'une réaction exsudative.

De tels faits, d'après RAVINA (40) s'observent d'autant plus souvent que les lésions tuberculeuses sont plus récentes ; mais, ajoute-t-il, « la part de cette inflammation non spécifique doit » également être évoquée dans la reprise de l'évolution au » niveau d'anciens foyers stabilisés. Les preuves histologiques » sont ici plus incertaines ; mais les manifestations objectives » qui accompagnent ces rechutes : la fièvre, le remaniement des » lésions radiologiques à contours flous, le caractère souvent » régressif et labile sont autant de facteurs qui la font suspecter. » Il faut enfin remarquer que ces poussées évolutives de la

» tuberculose et ces réchauffements de foyers anciens, accom-
» pagnés souvent d'hémoptysies, sont déclenchées par des
» influences aussi peu spécifiques que des variations de climat,
» de température, que l'exposition au soleil, que la période
» menstruelle, tous facteurs dont les anciens cliniciens avaient
» retenu l'intérêt. »

On voit, d'après ces quelques notions, l'importance du traitement anti-inflammatoire de la tuberculose pulmonaire.

Pourtant, nous connaissons les échecs et les complications graves enregistrés dès le début de l'apparition en thérapeutique de l'A.C.T.H. et de la Cortisone, substances anti-inflammatoires types, lors de l'emploi de ces médications dans le traitement de la tuberculose ; le danger résidant dans la possibilité d'un brusque réveil infectieux. Car il est un fait que, si les glycocorticoïdes — type Cortisone — ont une activité antiphlogistique qui leur permet d'agir favorablement lors de l'agression tuberculeuse, en réduisant le processus inflammatoire, il survient ensuite une réaction anti-fibroblastique qui inhibe l'activité nécessaire aux défenses locales et représente alors un grave danger pour le malade, en constituant chez lui un terrain favorable aux infections. D'où les recommandations de n'employer A.C.T.H. ou Cortisone que sous le couvert d'antibiotiques.

Le même danger se présente-t-il lors de l'emploi de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique, puisque nous avons vu que ce corps semblait se ranger parmi les substances « Cortison-like »?

Mais à la propriété anti-inflammatoire de cette médication s'ajoute un pouvoir tuberculostatique intense qui lui permet de combattre efficacement l'agression tuberculeuse, donc de mettre l'organisme dans de meilleures conditions de résistance aux atteintes infectieuses. Alors que la Cortisone (ou l'A.C.T.H.) sous le couvert d'une amélioration de l'état général n'empêche pas les symptômes graves de la maladie d'évoluer d'une façon cachée.

D'autre part, ne pourrait-on pas considérer l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique comme ayant également une action générale semblable à celle de la Cortisone?

Dans ce cas, l'amélioration manifeste de l'état général, la chute de la température, la stimulation de l'appétit, l'augmentation du poids, la réduction de l'expectoration, etc..., observées chez les malades tuberculeux en traitement par l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique, seraient à considérer, non seulement dans le sens de l'effet tuberculostatique de ce composé, mais aussi sous le jour d'une action eutrophique semblable à celle de la Cortisone.

L'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique entraîne une amélioration du malade, tant au point de vue état général que psychisme, ce qui met le sujet dans des conditions excellentes pour le faire bénéficier avec succès d'une poursuite du traitement. Traitement auquel il sera alors permis d'ajouter d'autres médications spécifiquement anti-tuberculeuses, streptomycine ou acide para-amino-salicylique (P.A.S.) par exemple, qui auront peut-être une action plus intense sur un organisme en meilleur état.

* * *

Dès lors, la pathogénie et la thérapeutique de la tuberculose ne devraient-elles pas être reconsidérées sous l'angle de ces données?

En effet, il semble que l'on soit trop enclin à mettre l'accent sur le rôle néfaste du bacille de Koch, sans retenir les réactions non spécifiques de l'organisme qu'il a atteint.

Pestel et Ravina (40) ont bien vu cette notion quand ils ont écrit :

« L'efficacité d'une médication n'est pas seulement fonction » de son pouvoir propre, mais du moment où elle intervient » dans l'évolution morbide. »

CONCLUSIONS

Injectée préventivement — à la dose de 50 milligrammes par kilog de poids — par voie générale, sous-cutanée, à des rats mâles, albinos, adultes, d'un poids variant de 150 à 250 grammes, l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique (I.N.H.) :

— Manifeste une action empêchante sur les phénomènes inflammatoires apparaissant *in situ* à la suite de l'injection de 1/10e de centimètre cube de formol à 3 %, sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne d'une des pattes postérieures des animaux (phénomènes souvent désignés sous le nom d' « arthrite au formol ».)

— Maintient, dans le même temps, les glandes surrénales aurepos.

— Empêche encore le développement de l' « arthrite au formol » chez les rats surrénalectomisés.

Ces faits démontrent l'action anti-phlogistique de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique et permettent même de classer ce produit parmi les substances « Cortisone-like ».

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pr le Doyen,
L'Assesseur, R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
R. SARIC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 3 Juillet 1954.

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

1. Arentsen (J.), Bitran (D.), Silva (J.), Naglis (E.). — « Cortisona-Anâlesis Biomicroscopico de su Acción Anti-inflammatoria en el Tejido Conectivo » (*Sem. Med.* (*Arg.*), 1951, **98**, 869-881).

2. Albeaux-Fernet (M.), Romani (J.-D.), Guillon (J.). — « Un cas d'érythème noueux traité par la Cortisone » (*Presse Médicale*, 1954, **62**, 628).

3. Bagros (M.), Marcovici (J.), Despax (Mlle S.). — « Note sur certains aspects de l'action pharmacodynamique de la Monosémicarbazone d'Adrénochrome (M.S.C.A.) » (*Presse Médicale*, 1953, **61**, 945).

4. Barclay (W.-R.), Ebert (R.-H.), Koch-Weser (D.). — « Mode of action of Izoniazid » (*The Amer. Rev. of Tuberc.*, 1953, **67**, 490-496).

5. Besta (B.), Valenti (S.). — « La fonction de la cortico-surrénale dans la tuberculose pulmonaire » (*Acta Phtisiologica*, 1953, **7**, 2-20).

6. Besta (B.), Valenti (S.), Lenti (B.). — « Azione sulla corteccia surrenale della terapia con isonicotilidrazide » (*Il Policlinico*, 1952, **59**, 1181-1186).

7. Bornstein (J.), Gray (C.-H.), Parrot (D.-M.-V.). — « Adreno-corticotrophic-like activity in plasma » (*The Jour. of Endocrinology*, 1952, **8**, 40-43).

8. Boûrgeois (P.), Vic-Dupont, Blatrix, Clerc (Mlle). — « Couple hypophyso-surrénal et tuberculose » (*Société Française de la Tuberculose*, 9 juin 1951).

9. Bourne (G.-H.). — « Some histological aspects of « Formalin-Arthritis » in rats » (*The Brit. Jour. of Exper. Pathology*, 1951, **32**, 377).

10. Briot (M.), Halpern (B.-N.). — « Symptomatologie et pathogénie du syndrome œdémateux produit chez le rat par le Dextran » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1952, **146**, 15).

11 Briot (M.), Halpern (B.-N.). — « Action inhibitrice de la prométhazine (phénergan) et de l'adrénaline sur l'œdème du rat par le Dextran » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1952, **146**, 21).

12 Brouet (G.), Girard (M.), Marche (J.), Bourdon (R.), Choffel (C.), Thevenet, Laroche (M^lle^). — « Etude de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes, des 11-oxystéroïdes et du test de Thorn dans la tuberculose pulmonaire chronique » (*Revue de la Tuberculose*, 1951, **15**, 691-697).

13 Brownlee (G.). — « Effect of Desoxycorticosterone and ascorbic acid on formaldehyde-induced arthritis in normal and adrenalectomised rats » (*The Lancet*, 1950, January 20, 157).

14. Cahn (J.), Geoges (G.), Pierre (R.). — « Action anti-inflammatoire comparée de la phénylbutazone (Butazolidine) et du 1-ascorbo α phénylquinoléine γ carboxylate de strontium (Cortalgone) » (Communication aux *Deuxièmes Journées romaines de Rhumatologie*, Rome, 13-14 février 1954).

15. Campbel (G.-D.), Biggs (R.-H.), Boswell (H.). — « Adreno-Cortical function in pulmonary Tuberculosis » (*The Amer. Rev. of Tuberc.*, 1952, **66**, 364-372).

16. Chamorro (A.). — « Arthrite apparue chez le rat après surrénalectomie » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1945, **139**, 589).

17. Coste (F.), Bourgeois (P.), Galmiche (P.), Vic-Dupont, Mollon (R.-H.), Nahel (Mlle), Blatrix (C.). — « Action de la Cortisone et de l'A.C.T.H. : *a*) sur la tuberculose expérimentale du cobaye ; *b*) sur l'alergie tuberculinique de l'homme et du cobaye » (*Revue de la Tuberculose*, 1951, **15**, 698-704).

18. Coste (F.), Basset (G.), Delaunay (A.). — « Sur l'effet anti-inflammatoire de la Cortisone » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1951, **145**, 89).

19. Coutu (L.-L.). — « Action du 21-Acétoxy-Prégnénolone (Artisone) comparée à celle de l'acétate de désoxycorticostérone (D.C.A.) et du composé E de Kendall (Cortisone) sur l'arthrite expérimentale » (*Presse Médicale*, 1950, **58**, 781).

20. Coutu (L.-L.). — « Influence du diéthylstilbœstrol associé à la Cortisone sur l'arthrite expérimentale chez le rat surrénalectomisé » (*Annales d'Endocrinologie*, 1953, **14**, 784).

21. Coutu (L.-L.), Selye (H.). — « Vérification sur l'arthrite expérimentale de la valeur thérapeutique de l'acétate de désoxycorticostérone (D.C.A.) combiné à l'acide ascorbique » (*Revue Canadienne de Biologie*, 1950, **9**, 258).

22. Coutu (L.-L.), Selye (H.), Gareau (R.-J.). — « Etude morphologique de l'arthrite à la moutarde expérimentale chez le rat » (*Revue Canadienne de Biologie*, 1951, **10**, 228).

23. Delarue (J.). — « Anatomie pathologique de la tuberculose », *in Traité de Médecine* (Masson édit., Paris, 1951, t. III, 143-249).

24. Delaunay (A.), Foucquier (E.). — « Des phénomènes vasculaires de l'inflammation aux substances anti-inflammatoires » (*Presse Médicale*, 1950, **58**, 842).

25. Delaunay (A.), Basset (G.), Voisin (G.). — « Substances anti-inflammatoires » (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1951, **43**, 1863).

26. Delay (J.),Laine (B.), Buisson (J.-F.). — « Note concernant l'action de l'isonicotinyl-hydrazide utilisé dans le traitement des états dépressifs » (*Annales Médico-Psychologiques*, 1952, **2**, 689).

27. Denis (J.-M.). — *Action du Bromhydrate de Scopolamine Lévogyre dans les infections cutanées* (thèse de Médecine, Bordeaux, 1953).

28. Domenjoz (R.). — « Die Wirkung von Isonikotinsäurehydrazid auf die Formalinentzündung und das Dextranödem » (*Schw. Med. Wôch.*, 1952, **82**, 1023-1025).

29. Driessens (J.). — « Action accélératrice momentanée des injections intra-veineuses d'acide ascorbique sur la cicatrisation des plaies cutanées expérimentales du lapin » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1945, **139**, 1020).

30. Dugal (L.-P.), Therien (M.). — « The influence of Ascorbic Acid on the Adrenal weight during exposure to cold » (*Endocrinology*, 1949, **44**, 420-426).

31. Farris (E.-J.), Griffith (J.-Q. Jr.). — *The rat in laboratory investigation*, 1 vol. (J.-B. Lippincott Company, Philadelphia, 1949).

32. Ghione (M.), Bolognesi (M.). — « Sulla azione antiessudativa dell'Isoniazide » (*Archivio « E. Maragliano » di Patologia e Clinica*, 1953, **8**, 637-640).

33. Gross (F.). — « Unspezifische Beeinflussung entzundlicher Reaktionen » (*Sschw. Med. Woch.*, 1950, **80**, 697-701).

34. Mauriac (P.). — « Le Syndrome Général et les Maniadies de l'Adaptation » (*Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1953, **2**, 213-219).

35. Meier (R.), Gross (F.), Desaules (F.). — « Uber die Bedeutung der Nebennieren und der Nebennierenrindensteroide für den entzündlicher Reaktionen » (*Klin. Wsch.* (*All.*), 1951, **29**, 653-665).

36. Pallazi (D.), Pellegreni (G.). — « Studio sperimentale dell'importanza del surrene nella panirradiazone del rato » (*Biol. Latina* (*Ital.*), 1953, **6**, 193-268).

37. Paraf (J.), Desbordes (J.). — « Cortisone, A.C.T.H. et tuberculose pulmonaire » (*Presse Médicale*, 1951. **59**, 206).

38. Parkes (M.-W.), Wrigley (F.). — « The effect of A.C.T.H., Cortisone and D.C.A. with Ascorbic Acid on « formalin-arthritis » (*Brit. Med. Jour.*, 1951, **4708**, 670-675).

39. Pestel (M.), Ravina (A.). — « Action de certains dérivés pyrazolés sur les symptômes généraux et fonctionnels de la pleurésie séro-fibrineuse et de la tuberculose pulmonaire » (*Presse Médicale*, 1953, **61**, 805-807).

40. Pestel (M.), Ravina (A.). — « La part des processus inflammatoires non spécifiques dans l'évolution des lésions tuberculeuses. Leur influence sur une conception nouvelle du traitement » (*Presse Médicale*, 1954, **62**, 775).

41. Policard (A.), Tuchmann-Duplessis (H.). — « Action de l'acétate de Cortisone sur le granulome expérimental du rat » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1953, **146**, 1535).

42. Poumeau-Delille (G.). — *Techniques biologiques en Endocrinologie expérimentale chez le rat* (1 vol., Masson et C^ie^, Paris, 1953).

43. Poumeau-Delille (G.). —« Réaction fibroblastique déclenchée par les œstrogènes chez le rat en insuffisance surrénale » (*Presse Médicale*, 1951, **59**, 307).

44. Rapaport (A.). — « Effet de la surrénalectomie sur la réponse à l'amer chez le rat blanc » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1953, **147**, 1769).

45. Roi (A.). — *Contribution à l'étude du mode d'action de l'hydrazide de l'acide nicotinique* (thèse vétérinaire, Lyon, 1954).

46. Romani (J.-D.). — « Action inhibitrice comparée de la Cortisone (17-hydroxy - 11-déhydrocorticostérone) et de l'hydrocortisone (17-hydrocorticostérone) sur le granulome inflammatoire et sur l'éosinophilie locale et générale au cours de l'abcès de fixation chez le rat » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1953, **147**, 970).

47. Romani (J.-D.). — « Contribution à l'étude des effets antiphlogistiques et proinfectieux. Les abcès spontanés du foie déterminés par la Cortisone chez le rat » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1953, **147**, 59).

48. Romani (J.-D.). — « Action des corticoïdes antiphlogistiques sur les fibroblastes et sur les mucopolysaccharides de l'abcès de fixation chez le rat » (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1954, **148**, 37).

49. Romani (J.-D.). — « Contribution à l'étude de l'action des corticoïdes antiphlogistiques sur la dynamique des processus inflammatoires » (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1954, **34**, 2143).

50. Selye (H.). — « The General Adaptation Syndrome and the diseases of adaptation » (*The Journal of Clinical Endocrinology*, 1946, **6**, 117-196).

51. Selye (H.). — « Further studies concerning the participation of the adrenal cortex in the pathogeny of arthritis » (*Brit. Med. Jour.*, 1949, **2**, 1129).

52. Selye (H.). — *The physiology and pathology of exposure to Stress* (1 vol., Acta inc. Montréal, 1950).

53. Selye (H.). — « Effets of A.C.T.H. and Cortisone upon an « anaphylactoïd reaction » (*The Canadian Medical Association Journal*, 1949, **61**, 553-556).

54. Tagliafero (E.), Risolo (A.). — « Possibilita di un'azione cortsonosimile degli acidi biliari ; nota preventivai » (*Minerva Medica*, 1952, **43**, 121).

55. Van Cauvenberge (H.), Betz (H.), Heusghem (C.), Viliers (Mlle M.). — « Salicylés non aminés, paraaminosalicylate de soude et cortex surrénal » (*Annales d'Endocrinologie*, 1951, **12**, 789-800).

56. Wallner (L.), Thompson (J.-R.), Lichtenstein (M.-R.). — « Clinical and histopathologic study of the effect of Cortisone and corticotropin on Tuberculosis » (*The Amer. Rev. of Tuberculosis*, 1952, **66**, 161-174).

57. Weill (J.), Bernfeld (Mme J.), Paumelle (P.), Josslow (Mlle). — « Traitement d'une anorexie mentale par l'isoniazide » (*Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1953, 17-18, 496-506).

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère
—
1954

Dépôt légal N° 15.482 — 3e Trimestre 1954